Lane Medical Library

Zur

Erkenntniss der Pulsatilla.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 27. Juli 1881

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Michael Broniewski

aus Petersburg.

OPPONENTEN:

Otto Mulert, Dd. med.
Paul Meyer, Dd. med.
Robert Luepke, Cand. phil.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstr. 158.

Seiner theuren Mutter

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

EINLEITUNG.

Wenn man in alten Handbüchern der Arzneimittellehre blättert, findet man eine Reihe von Substanzen verschiedenen Ursprungs, die in den neueren Werken wenig oder gar keine Berücksichtigung gefunden haben. Sei es, dass sie sich in der That wirkungslos erwiesen haben, sei es, dass sie nicht immer die gewünschte Wirkung hatten und deshalb für wirkungslos gehalten wurden, sei es, dass man überhaupt die zu einer kolossalen Höhe angewachsene Zahl der Arzneimittel herabsetzen wollte — kurz und gut — sie sind in Vergessenheit gerathen. — Ob aber auch immer mit Recht? Ob nicht unter dem wirklich unnützen, über Bord geworfenen Ballast manche kostbare Perle verborgen, die aufzusuchen und an einen ihrer würdigen Platz zu bringen wahrlich eine schöne und lohnende Aufgabe wäre? Solche Betrachtungen veranlassten mich vorläufig einen Stoff aus der grossen Zahl in seiner Wirkung auf den thierischen Organismus zu studiren und die widersprechendsten Angaben, die seiner Zeit über diese Wirkung gemacht, zu untersuchen und zu berichtigen. Ich meine die Pulsatilla. Wenn auch diese Versuche

noch nicht vollständig sind, was ich gern zugebe, so bitte ich das mit dem Mangel an Zeit zu entschuldigen, indem ich mir zugleich die vollständige Eruirung dieses Gegenstandes vorbehalte. Die Versuche wurden von mir in dem pharmacologischen Institut an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, welches mir Herr Professor Liebreich in der liebenswürdigsten Weise zur Disposition stellte und dem ich an dieser Stelle meinen tiefgefühltesten Dank ausspreche, gemacht. Trotz der grössten Anstrengungen konnte es mir nicht gelingen, diesjährige Herba Pulsatillae zu erhalten, so dass ich leider mit aus älterem Kraut dargestellten Flüssigkeiten experimentiren musste, doch übten auch diese Präparate eine so intensive Wirkung aus, dass die Behauptung von Eichmann, jedes über 8 Monate alte Kraut verliere seine wirksamen Bestandtheile, als eine vollkommen ungerechtfertigte erscheint. Zu meiner Freude gelang es mir auch, den so seltenen und schwierig zu beschaffenden Anemonenkampfer von einer vorzüglichen Reinheit und Güte zu erhalten, was mich in den Stand setzte, mit diesem von Clarus als wirksamen Bestandtheil der Pulsatilla bezeichneten Stearopten eine Reihe von Versuchen auszuführen. Zwar liess es sich mit dieser schwer löslichen Substanz schwer experimentiren, doch gelang es mir durch Einführung des Anemonins in den Magen seine Wirkung auf den Organismus zu studiren. Als Versuchsthiere dienten Frösche und Kaninchen. Zwar sind Frösche, wie schon Schmiedeberg und Koppe in ihrer klassischen Arbeit über Muskarin sehr richtig hervorhoben, bei der Prüfung

von Pflanzenextracten auf ihre giftigen Eigenschaften nur mit der grössten Vorsicht zu gebrauchen, weil die in solchen Extracten enthaltenen, auch die alkoholischen Auszüge begleitenden Kalisalze, auf diese Thiere sehr giftig wirken, so liegt es uns doch viel näher, die toxischen Wirkungen dem in den Extracten, Tincturen und Decocten enthaltenen Anemonin zuzuschreiben, um so mehr, als es in reinem Zustande angewandt, denselben Symptomencomplex hervorruft, wie die oben genannten Präparate. Bei den Versuchen mit der alkoholischen Tinctura Pulsatillae wurde zuerst der Alkohol daraus in einem Destillationsapparat bis zum vollständigen Aufhören des Alkoholgeruchs überdestillirt, um von seiner giftigen Wirkung vollständig abstrahiren zu können. Ich hätte gern auch mit Hunden und Katzen experimentirt, doch wurde die Arbeit zur Zeit der Hundesperre gemacht, in der man keine Hunde bekommen konnte; was die Katzen anbetrifft, so scheinen sie in Berlin verhältnissmässig Rarität zu sein, wenigstens war nirgends eine zu haben.

Geschichte der Pulsatilla.

Die von Stoerk in den Arzneischatz eingeführte Pulsatilla nigricans ist eine Ranunculacee und wächst wild auf sonnigen Abhängen im mittleren und nördlichen Europa. Auch andere Ranunculaceen, wie Anemone nemorosa, Anemone Pulsatilla, Anemone silvestris und Anemone campestris, sollen wirksame Bestandtheile, denen der Pulsatilla nigricans ähnlich, ent-

halten, doch fehlen noch darüber genaue Untersuchungen. Dieser Pulsatilla nigricans wurden nun die ausgebreitesten Wirkungen auf den Organismus zugeschrieben, Sie wurde in Form von Extract, Decoct, Tinctura und Essentia Herbae Pulsatillae gebraucht; eine beliebte Form der Anwendung waren auch die Richter'schen Pillen: Extr. Puls. siccum, Brechweinstein und Guajak. Eine ganze Reihe von Krankheiten wurde durch die Pulsatilla zu bekämpfen gesucht: acute und chronische Katarrhe der Luftwege, torpide Hydropsieen (?), krebsartige Geschwüre (?), chronische Muskelscheidenrheumatismen, Amblyopien und Cataracte. Heyer entdeckte in dem frischen Kraut der Pulsatilla eine Kampherart, ein Stearopten, welches er Anemonin nannte und welches als der wirksame Bestandtheil der Pulsatilla erkannt wurde. Nach einiger Zeit entdeckten er und Schwarz die Anemonsäure, die letzterer in den Pflanzen präformirt annahm, während das Anemonin sich nach ihm aus einem scharfen, flüchtigen Oel bilde. Der Anemonenkampher wurde nun auch als solcher verwendet, in Dosen von 0,03 bis 0,06 gr, welche von Clarus empfohlen waren, doch äussert sich letzterer ziemlich reservirt über die mit dem Anemonenkampher, wie auch mit den anderen Pulsatillapräparaten erzielten Erfolge, indem er eine Heilwirkung nur bei Krämpfen und Reizungszuständen der Luftwege, auch bei Herzhyperthrophien, zugiebt; die Wirkungen auf andere Krankheitsformen bezeichnet er geradezu als problematisch. Ein anderer Forscher dagegen — Eichmann will bei fünf cataractös erblindeten Thieren nach sieben-

wöchentlichem Gebrauch des Anemonencamphers eine deutliche Lichtung, die nach längerem Gebrauche noch bedeutend gesteigert wurde, beobachtet haben; zwar giebt er zu, die Trübung der Linse und ihrer Capsel nicht gänzlich beseitigt zu haben. Beide Forscher behaupten ferner, bei grossen Dosen Vergiftungserscheinungen gesehen zu haben, und zwar spricht Eichmann von entzündlicher Affection des Tractus intestinalis, starken Congestionen zu Kopfe verbunden mit bedenklicher Störung der Cerebralthätigkeit, Clarus von Durchfällen und Benommensein des Kopfes. Schliesslich machte letzterer eine Reihe von Thierversuchen, die er in dem Journal für Pharmakodynamik, Toxikologie und Therapie von Reil und Hoppe (Band I. 1857) veröffentlichte. Diese Versuche, von denen zwei mit Anemonin, einer mit Extractum und einer mit Decoctum Pulsatillae gemacht wurden, brachten ihn zu folgenden Resultaten. In dem frischen Kraut sind zwei wirksame Bestandtheile enthalten: „ein narcotischer“ — das Anemonin und „ein scharfer“ — die Anemonsäure. Den ersten stellt er seiner Wirkung nach zwischen das Nicotin und Aconitin. Er bewirke erschwertes Athemholen, gegen Ende des Versuches Abnahme der Athemfrequenz und der Pulsfrequenz, Schlaffheit des Herzmuskels bis der Puls unfühlbar und unhörbar wird, verminderte Temperatur, dadurch kühle Haut, lähmungsartige Schwäche erst der hinteren und dann der vorderen Extremitäten, die Pupille anfangs erweitert und dann verengt. Der Anemonsäure schreibt er eine stark reizende Wirkung auf den Darmkanal zu, auch

Hyperämie der Nieren, der Lungen, wie auch der Hirn- und Rückenmarkshäute. Der Tod erfolge durch Lähmung der Lungen und des Herzens, welche von einer Affection des Rückenmarks und der Medulla oblongata herrühren. Ein dritter Forscher — Schroff vertrat eine von diesen beiden Ansichten gänzlich verschiedene dritte: er kam nämlich zu dem wirklich unerklärlichen Resultat, dass der Pulsatillakampher weder in kleinen noch in grossen Dosen wirkt. Was die von Clarus erzielten Resultate betrifft, so werde ich darüber später reden.

Chemie der Pulsatilla.

Wenn ich von einer Chemie der Pulsatilla rede, so verstehe ich darunter die Chemie des Anemonins und der Anemonsäure, was die Extracte und Decocte der Pulsatilla anbetrifft, so sind sie wohl in nichts von anderen Pflanzenextracten verschieden; auf Tannin geprüft zeigten sie grosse Mengen eisengrünenden Tannins. Das Anemonin ist ein Stearopten, eine Kampherart, dessen Formel nach Fehling C_{15} H_{12} O_6, nach Löwig und Weidmann — C_7 H_3 O_4 ist. Es wird durch Destillation des frischen Krauts dargestellt, wobei es mit den Wasserdämpfen übergeht. Die beste Darstellungsmethode ist die von Dobraschinsky angegebene: man destillirt frisches blühendes Kraut der Anemone pratensis mit Wasser und schüttelt das Ueberdestillirte mit $^1/_{10}$ Chloroform. Der Verdunstungsrückstand des Chloroformauszuges wird in heissem Wasser gelöst woraus sich

dann beim Erkalten das Anemonin in Krystallen ausscheidet, gereinigt wird es durch wiederholtes Umkrystallisirenlassen aus Alkohol. Das Anemonin krystallisirt in durchscheinenden rhombischen Tafeln von weisslicher Farbe, die geruch- und geschmacklos sind. In kaltem Wasser unlöslich, in heissem sehr wenig löslich, ebenso in Alkohol; in kaltem Chloroform theilweise löslich. In Aether, Aceton und Schwefelkohlenstoff sehr schwer löslich. In Terpentinöl mit gelber Farbe löslich, unlöslich in Ammoniak. Concentrirte Schwefelsäure löst es mit braunrother, concentrirte Kalilauge mit prachtvoller rubinrother Farbe. In concentrirter Salpetersäure oder Salzsäure ist es mit Zersetzung löslich, wobei sich im ersten Falle Oxalsäure bildet. Chlorgas wirkt bei gelinder Erwärmung stark auf das Anemonin ein: es bildet sich viel Salzsäure und ein von mir nicht näher untersuchter gelber, flüchtiger ölartiger Körper. Bei Erwärmung auf 150° schmilzt es, wobei sich Wasser und Dämpfe von scharfem stechenden Geruch entwickeln, die sehr an Acrolein erinnern. Diese Dämpfe üben kolossale Reizungerscheinungen auf die Schleimhäute aus: in geringer Quantität eingeathmet erregen sie intensiven Husten; in Berührung mit der Nasen- und Augenschleimhaut gebracht, bewirken sie starke Schleimabsonderung, im letzten Falle Conjunctivitis; ich konnte sogar eine den ganzen Tag andauernde Benommenheit des Kopfes, grosse Mattigkeit und Abgeschlagenheit der Glieder konstatiren. Beim Schmelzen bleibt ein gelber, fester Körper zurück, der bei weiterem Erhitzen mit gelber Flamme ohne Rückstand

zu hinterlassen verbrennt. Auf die Zunge gebracht schmeckt er brennend bitter und hinterlässt eine mehrere Tage lang andauernde Taubheit der Zunge. Gegen Lackmus verhält sich das Anemonin vollständig indifferent. Beim trockenen Erhitzen zwischen zwei Uhrgläsern setzt es oberhalb ölige Tröpfchen ab. Mit Blei- und Silberoxyd zusammengebracht, giebt es nach Fehling krystallinische Verbindungen. Was die Anemonsäure anbelangt, soll sie nach Löwig sich dadurch vom Anemonin unterscheiden, dass sie die Elemente von einem Aequivalent Wasser mehr enthält als dieses. Sie soll nach Fehling dadurch zu Stande kommen, dass 2 Atome Anemonin ein Atom Wasser und ein Atom Sauerstoff aufnehmen. Die Formel der Anemonsäure ist $C_{30}\ H_{26}\ O_4$, also kommt dieselbe so zu Stande:

2 Atome Anemonin	$= C_{15}\ H_{12}\ O_6$	$= C_{30}\ H_{24}\ O_{12}$
1 Atom Wasser		$H_2\ O$
1 Atom Sauerstoff		O
Resultirt . .		$C_{30}\ H_{26}\ O_{14}$

Ueber diese Substanz fehlen mir eigene Erfahrungen. Nach ihren Entdeckern Schwarz und Heyer ein weisses, amorphes Pulver, nach Fehling eine gelbe krystallinische Substanz. Fehling stellte sie dar, indem er ein gr Anemonin in überschüssigem Barytwasser löste und das Baryt mit Kohlensäure herausfällte. Das kohlensaure Baryt filtrirte er ab und fällte das Filtrat mit essigsaurem Bleioxyd, wobei sich ein hellgelber krystallinischer Niederschlag bildete, in dem Anemonsäure enthalten war. Dieser Niederschlag wurde in überschüssiger Essigsäure ge-

löst. In der Lösung bleibt eine gelbe, krystallinische Substanz — die Anemonsäure. Die Anemonsäure ist geruch- und geschmacklos, von saurer Reaction, die weder in Wasser, noch in Alkohol, Aether oder ätherischen Oelen löslich ist, löslich in wässerigen Alkalien und Ammoniak.

Physiologische Versuche.

Versuche an Kaltblütern.

Wie ich schon früher erwähnte war es mir unmöglich frisches Kraut der Pulsatilla nigricans zu erhalten, so dass ich meine sämmtlichen Versuche mit aus älteren Pflanzen dargestellten Präparaten anstellen musste. Die Flüssigkeiten wurden von mir wie gewöhnlich subcutan injicirt, welche Versuchsmethode mir bei Anwendung des Anemonins leider nur in einzelnen Fällen gelang, da diese schwerlösliche Substanz sich nur in kochendem Wasser und auch in diesem nur theilweise löste. Beim Erkalten schieden sich die Krystalle sogleich wieder aus und verstopften die Spritze, so dass sie vollkommen undurchgängig wurde. Zu dieser Unannehmlichkeit kam noch die weit bedeutendere zweite hinzu, nämlich dass man auf diese Weise nie die angewandte Dose genau angeben konnte und dabei quasi im Dunkeln operirte. Doch konnte ich die Wirkung des Anemonins studiren, indem ich ihn einfach in den Magen brachte, was fast bei allen Versuchsthieren ohne weitere Schwierigkeiten gelang: man bringt die pulverisirte Substanz, die vorher gewogen ist, in das Maul

des Thieres und zwingt es zu schlucken, die Reste der Substanz werden mit etwas Wasser nachgespült. Zu meinen ersten Versuchen brauchte ich ein Decoct von 10 gr H. Pulsatillae auf 100 ccm Wasser, die so erhaltene Flüssigkeit wurde gemessen und betrug 62 ccm. Von diesem Decoct wurden 3 Spritzen unter die Haut des Oberschenkels eines grossen kräftigen Frosches injicirt, dessen Pulsfrequenz im Mittel 48 betrug und dessen Athemfrequenz eine Höhe von 80 in der Minute hatte. Die Injection geschah um 11 Uhr 40 Min. Vormittags. Um 2 Uhr 50 Min. Nachmittags war noch absolut nichts Abnormes zu constatiren. Dasselbe negative Resultat fand ich bei 3 anderen Fröschen, auch ein Infus von 10 gr H. Pulsatillae auf 100 ccm Wasser blieb ebenso wirkungslos. Nun wollte ich sehen ob Flüssigkeiten von grösserer Concentration ebenso wirkungslos blieben und dampfte 36 ccm des Decocts auf 3 ein und 70 ccm des Infus auf 7. Dabei konnte ich Folgendes constatiren:

Versuch 1. Ein mittelgrosser kräftiger Sommerfrosch wird auf den Rücken gebunden. Normale Pulsfrequenz = 50, Athemfrequenz = 80. Um 10 Uhr 10 Min. werden ihm 3 gr des eingedampften Decocts unter die Haut des Oberschenkels und des Bauches gespritzt: um 10 Uhr 12 Min. sinkt die Zahl der Herzschläge auf 40. der Athemzüge auf 60, um 10 Uhr 15 Min. ist die Pulsfrequenz gleich 35, Athemfrequenz gleich 45. Um 10 Uhr 20 Min. Pulsfrequenz gleich 30, Athemfrequenz 25; um 10 Uhr 25 Min. Pulsfrequenz 20, Athemfrequenz 10. Um 10 Uhr 40 Min. Pulsfrequenz = 15. Athembewegun-

gen sind nicht mehr sichtbar. Die Herzbewegungen sind vollständig arythmisch und zeigen folgenden Typus: zuerst kontrahirt sich der rechte Vorhof, dann der Ventrikel und zuletzt der linke Vorhof. Der Herzmuskel ist sehr welk, das Herz sehr klein: die Menge des hereingepressten Blutes sehr gering.

Versuch 2. Mittelgrosser, eben gefangener Frosch wird frei unter eine Glasglocke gesetzt. Zahl der Athemzüge 80 in der Minute. Um 11 Uhr 12 Min. werden ihm 3 Spritzen eines Pulsatillendecocts von gleicher Concentration injicirt: zwei unter die Haut des Rückens, eine unter die Haut des Oberschenkels. Um 11 Uhr 22 Min. sinkt die Zahl der Athemzüge auf 50. Der Frosch sitzt matt und energielos da. Kneifen der Zehen bringt ihn nicht vom Platze, selbst energisches Drücken der Unterschenkel ist fruchtlos. Beim Versuche ihm die Füsse zu strecken hüpft er sehr langsam und sehr schwerfällig davon. Er wird nun in Ruhe gelassen und um 12 Uhr 10 Min. wieder beobachtet: die Mattigkeit und Energielosigkeit haben kolossal zugenommen: der Frosch kann nicht mehr hüpfen und liegt auf dem Bauche mit halbgestreckten hinteren Extremitäten: auf den Rücken gelegt, bleibt er ruhig auf demselben liegen. Athembewegungen fehlen vollständig. Nun wird die Brusthöhle geöffnet, wobei der Frosch keine Bewegung macht. Das Herz sehr klein und welk, die hereingepresste Blutmenge sehr gering. Zahl der Herzbewegungen 20. Nun wird der Frosch auf den Rücken gebunden und weiter beobachtet. Um 12 Uhr 20 Min. ist die Zahl der Herzbewegungen auf 5 gesunken, die

Herzbewegungen selbst arythmisch und das Thier geht an mangelhafter Herzaction zu Grunde. Die Reflexerregbarkeit war sehr verringert, doch die Sensibilität der Haut erhalten.

Versuch 3. Grosser, kräftiger, sehr lebendiger Frosch. Herzfrequenz 52, Athemfrequenz 84. Aufgebunden. Ihm werden um 11 Uhr 38 Min. 5 gr von dem oben beschriebenen Infus an verschiedenen Stellen des Körpers injicirt. Um 11 Uhr 40 Min. ist die Zahl der Herzschläge 20. Um 11 Uhr 42 Min. Herzstillstand, der $1^1/_2$ Minuten lang dauert; darauf erfolgen wieder einzelne Contractionen deren Zahl bis 15 steigt. Herzbewegungen arythmisch. Das Herz sehr klein; alle Gefässe stark contrahirt und blutleer: bei der Durchschneidung der Arteria hepatica fliesst kein Tropfen Blut. Athembewegungen zuerst verlangsamt, zu Ende des Versuchs nicht sichtbar.

Versuch 4. Kleiner, munterer Frosch. Aufgebunden. Normale Herzfrequenz 48, Athemfrequenz 75. Um 12 Uhr 29 Min. wird ihm 1 Spritze des Infusum Pulsatillae von gleicher Concentration unter die Rückenhaut injicirt. Darauf erfolgen keine abnorme Erscheinungen. Um 12 Uhr 59 Min. wird eine zweite Spritze injicirt. Um 1 Uhr 15 Min. betrug die Herzfrequenz 36, die Athemfrequenz 50. Um 1 Uhr 21 Min. Herzfrequenz 26, Athemfrequenz 30, um 1 Uhr 27 Min. Athemfrequenz 25, Herzfrequenz 20. Auf dieser Höhe erhielten sich die Herz- und Athemfrequenz binnen 35 Minuten. Darauf wurde dem Thier noch eine Spritze unter die Haut des Oberschenkels injicirt, worauf die

Herzfrequenz auf 14 sank und die Athembewegungen aufhörten. Auch dieses Thier ging an mangelhafter Herzaction zu Grunde.

Nun veranstaltete ich eine Versuchsreihe von 4 Versuchen, die zu gleicher Zeit zur Beobachtung kamen. Es waren 4 mittelgrosse, frischgefangene, kräftige Sommerfrösche. 2 davon wurden aufgebunden, 2 frei unter Glasglocken gesetzt. Bei zweien — einem aufgebundenen und einem freien — wurde Decoctum Pulsatillae von starker Concentration, bei den andern zweien Extractum Pulsatillae von ebenfalls starker Concentration, angewandt. Die erzielten Resultate stimmten genau mit den schon früher erzielten überein, wobei ich noch beobachten konnte, dass die Wirkung bei den aufgebundenen Fröschen nicht so intensiv wie bei den freien war. Die Herzaction sank bei ihnen durchschnittlich auf 20, während bei den freien sie auf 10—5 reducirt wurde. Die Zahl der angewandten Injectionen schwankte zwischen 2—3. Doch musste man 3 anwenden, um intensive Erscheinungen beobachten zu können. Nach 3—4 Stunden gingen die Thiere an mangelnder Herzaction zu Grunde.

Versuch 9. Um zu sehen ob kleinere Quantitäten des Decocts vielleicht erst nach längerer Zeit wirkten, injicirte ich einem grossen kräftigen Frosch 1 Spritze voll des Infusum Pulsatillae unter die Rückenhaut und setzte ihn in seinen Behälter zurück. Die Injection geschah um 2 Uhr Nachmittags. Am anderen Morgen um 10 Uhr fand ich das Thier todt auf dem Rücken liegen. Die Brusthöhle wurde geöffnet und das Herz

sehr klein, fast weiss, contrahirt gefunden, was darauf schliessen lässt, dass das Thier unter denselben Erscheinungen wie die vorigen Versuchsthiere zu Grunde ging.

Die oben beschriebenen Pulsatillenpräparate wurden von mir selbst aus altem Kraut gefertigt, da beschloss ich einige Versuche mit aus der Schering'schen Apotheke bezogenen Präparaten zu machen. Es waren dies ein trockenes Pulsatillenextract und eine alkoholische Tinctura Pulsatillae. Das Extract bestand zur Hälfte aus Pflanzensaft und zur Hälfte aus Dextrin, welches dazu diente dem flüssigen Saft eine feste Form zu geben. Das Extract löste ich in wenig Wasser und injicirte davon 6 Fröschen Quantitäten von 1—4 Spritzen, wobei ich einen siebenten als Controlfrosch benutzte.

Versuchsreihe von sechs gleichzeitigen Versuchen. Sechs mittelgrosse, kräftige Frösche mit einer Pulsfrequenz von durchschnittlich 50 und einer Athemfrequenz von durchschnittlich 75 in der Minute. Drei von ihnen sind aufgebunden, drei frei unter Glasglocken.

Frosch No. 1. Aufgebunden. Injection von 3 Spritzen Extractum Pulsatillae um 10 Uhr 30 Min. 2 in die Bauchhöhle, 1 unter die Rückenhaut.

Um 10 Uhr 40 Min. Athemfrequenz 30, Herzfrequenz 25.
- 10 - 50 - - 25 - 20.
- 11 - - 10 - 20.
- 11 - 10 - - 0 - 20.
- 11 - 30 - - 0 - 12.

Concentrationen arythmisch, Herz sehr klein, bei energischen Schnitten fliesst kein Tropfen Blut.

Frosch No. 2. Frei unter der Glasglocke. Injection um 10 Uhr 35 Min. von 3 Spritzen des Extractum Pulsatillae.

Um 10 Uhr 45 Min. Der Frosch ist höchst matt und energielos: reagirt nicht auf die gröbsten Insulte. Beim Versuche zu springen fällt er auf den Rücken und bleibt auf demselben mit gestreckten hinteren Extremitäten liegen. Athemfrequenz auf 40 reducirt, die einzelnen Inspirationen tiefer. Reflexerregbarkeit herabgesetzt.

Um 11 Uhr. Der Frosch liegt unbeweglich auf dem Rücken. Athembewegungen gänzlich aufgehoben. Die Brusthöhle wird geöffnet. 16 arythmische, sehr schwache Herzcontractionen in der Minute. Die Menge des in das Herz gepressten Blutes sehr gering. Um 1 Uhr Herzstillstand.

Frosch No. 3. Aufgebunden. Injection von 4 Spritzen Extractum Pulsatillae um 10 Uhr 32 Min.

Um 10 Uhr 31 Min. Herzfrequenz 50, Athemfrequenz 82.
- 10 - 42 - - 16 - 6.
- 10 - 52 - - 5 - 0.

Schon um 10 Uhr 42 Min. zeigten sich vollständig arythmische Contractionen. Das Herz klein und blutleer.

Frosch No. 5. Bekommt um 10 Uhr 34 Min. 1 Spritze des Extractum Pulsatillae und wird in seinen Behälter zurückgesetzt. Um 2 Uhr 50 Min. wieder beobachtet. Der Frosch hat 36 Herzschläge und 25 tiefe Athemzüge in der Minute, ist aber sonst ganz munter,

Am andern Morgen wird er todt gefunden. Sectionsbefund derselbe wie beim Versuche 9.

Frosch No. 5. Frei unter einer Glasglocke. Um 10 Uhr 33 Min. bekommt er 4 Spritzen voll des Extractum Pulsatillae unter die Haut des Rückens und des Oberschenkels injicirt. Um 10 Uhr 43 Min. sitzt der Frosch in einer ganz eigenthümlichen Stellung: den Kopf zu Boden gesenkt, die hinteren Extremitäten halb von sich gestreckt. Bei energischen Insulten versucht er zu springen, fällt aber dabei auf den Rücken. Die Zahl der Respirationen ist auf 30 gesunken, doch sind die Inspirationen viel tiefer. Die Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt, doch die Sensibilität der Haut erhalten. Um 10 Uhr 53 Min. wird die Brusthöhle geöffnet und die Zahl der Herzcontractionen auf 14 reducirt gefunden. Sonst derselbe Befund wie in den vorigen Versuchen.

Frosch No. 6. Bekommt um 10 Uhr 28 Min. 2 Spritzen voll des Extractum Pulsatillae. Der Frosch ist aufgebunden, die Brusthöhle, wie auch bei allen früheren Versuchen mit aufgebundenen Fröschen, geöffnet. Um 10 Uhr 38 Min. noch keine abnorme Erscheinungen: Herzfrequenz 48, Athemfrequenz 78. Erst um 12 Uhr 38 Min. sinkt die Herzfrequenz auf 30, die Athemfrequenz auf 45. Um 2 Uhr 48 Min. ist die Herzfrequenz 25 Athemfrequenz 30.

Nachdem ich nun nach diesen Präparaten so intensive toxische Erscheinungen beobachtet hatte, beschloss ich auch die Tinctura Pulsatillae alkoholica zu prüfen. Doch wollte ich gern ein klares Bild haben

und von den toxischen Wirkungen des Alkohols abstrahiren. Zu diesem Zwecke benutzte ich die einfache Destillation indem ich den Alkohol bis zum Verschwinden jeder Spur eines Alkoholgeruchs überdestilliren liess. Mit dieser nun entalkoholisirten Tinctura Pulsatillae machte ich folgende Versuche:

Versuch 16. Einem mittelgrossen kräftigen Sommerfrosch, der auf ein Brett aufgebunden ist und dessen Brusthöhle geöffnet ist, werden um 11 Uhr 40 Min. 3 Spritzen der Tinctura Pulsatillae subcutan injicirt.

Um 11 Uhr 40 Min. ist d. Herzfrequenz 48, Athemfrequenz 80							
- 11	- 45	-	- -	-	40	-	70
- 11	- 55	-	- -	-	25	-	30
- 12	- 10	-	- -	-	16	-	5
- 12	- 30	-	- -	-	14	-	0

Der sonstige Befund ist genau so wie bei Versuchen mit den anderen Pulsatillapräparaten.

Versuch 17. Einem grossen eben gefangenen Frosch, der frei unter der Glasglocke sitzt, werden 3 Spritzen der Tinct. Pulsatillae subcutan injicirt. Folgen genau dieselben Erscheinungen wie bei den Fröschen 2 und 5 der vorigen Versuchsreihe.

Nachdem ich nun die gleiche Giftigkeit dieser vier Pulsatillapräparate nachgewiesen hatte, beschloss ich noch ihre Wirkung auf die Muskel und Nervenerregbarkeit durch ein paar Versuche zu erläutern, wobei ich einen gewöhnlichen du Bois-Reymond'schen Schlittenapparat mit Schlüssel brauchte.

Versuch 18. Ein mittelgrosser lebendiger Frosch

wird auf den Bauch gebunden und ihm der Ischiadicus freipräparirt. Um 12 Uhr 10 Min. werden dem Thiere 3 Spritzen des Extractum Pulsatillae injicirt. Um 12 Uhr 30 Minuten wird zu den Versuchen geschritten. Auf Reizung des Ischiadicus bei einem Abstande der primären von der secundären Rolle um 24″ erfolgt eine sehr lebhafte Zuckung der Extremität. Bei einer Reizung des Muskels direct durch Auflegen des Elektroden erfolgt bei 24 keine Contraction, doch ist eine solche bei einem Rollenabstande von 22 schon ganz deutlich. Beim Auflegen des Elektroden auf die Haut erfolgt auch bei 22″ keine Muskelcontraction. Diese Erscheinungen hielten auch ferner an.

Versuch 19 und 20 geben genau dasselbe Resultat.

Wenn wir nun das bisher gesehene zusammenfassen wollen, so können wir nicht umhin eine intensive toxische Wirkung auf die Kaltblüter zu constatiren. Wir sehen zunächst eine Abnahme der Athem- und der Herzfrequenz. Grössere Dosen bewirken diese Abnahme schon nach 10—15 Minuten, kleinere wirken erst im Laufe des Tages, doch auch in diesem Falle geht das Thier an denselben Erscheinungen zu Grunde. Die Abnahme der Herzfrequenz tritt parallel mit der Abnahme der Athemfrequenz auf, doch überdauert sie die letztere immer; wenn wir gar keine Athemzüge mehr sehen können, pulsirt das Herz noch bis 20 mal in der Minute und liegt es wohl deshalb auch nicht fern anzunehmen, dass die mangelhafte Herzaction Folge der mangelhaften Respiration ist. Was die einzelnen Respirationen anbetrifft, so sind sie viel tiefer,

als gewöhnlich, oft sieht man sogar den Frosch das Maul öffnen um quasi nach Luft zu schnappen. Die einzelnen Herzcontractionen sind sehr schwach, klein, die hereingepresste Blutmenge sehr gering, was immer mehr und mehr zunimmt, bis nur noch einzelne Contractionen erfolgen und das Herz stillsteht. Eine interessante Erscheinung ist auch, dass die Herzcontractionen nach einer gewissen Zeit, wenn die Verlangsamung der Herzaction schon längst eingetreten ist, einen bestimmten arythmischen Typus aufweisen, der in allen von mir beobachteten Versuchen derselbe war. Es contrahirt sich nämlich zuerst der rechte Vorhof, dann der Ventrikel und dann der linke Vorhof. Dieser arythmische Typus ist in meinen Augen insofern wichtig, als dass er eine Kalisalzvergiftung ausschliesst, bei welcher bekanntlich auf mehrere Contractionen der Vorhöfe eine Contraction des Ventrikels folgt. Bemerkenswerth ist auch die eintretende kolossale Blutleere der Gewebe und der grössten Gefässe. Wie schon erwähnt floss beim Durchschneiden der Arteria hepatica (als das Herz noch schlug) kein Tropfen Blut, ja sogar beim Abtragen der Herzspitze kam kaum ein Tropfen seröser blutiger Flüssigkeit zum Vorschein. Die Thiere sind sehr matt und energielos, sitzen mit vornübergebeugtem Kopfe und halbgestreckten hinteren Extremitäten da, reagiren nicht auf die gröbsten Insulte, oder versuchen sich schwerfällig fortzubewegen. Beim Versuche zu springen fallen sie auf den Rücken, auf welchem sie dann liegen bleiben. Die Reflexerregbarkeit ist stark herabgesetzt: starkes Kneifen der Zehen bewirkt

keine Bewegung, doch ist die Hautsensibilität erhalten. Die Nervenerregbarkeit ist kaum geschwächt, die Muskelerregbarkeit herabgesetzt: bei einem Rollenabstande von 24″ erfolgt keine Zuckung. Schliesslich gehen die Thiere ruhig ohne Convulsionen, ganz allmählig, an mangelnder Herzaction zu Grunde, wobei der Herzmuskel sehr klein, welk, fast weiss gefunden wird. Der Tod tritt nach grösseren Dosen binnen 3—4 Stunden ein, nach kleinen binnen 24 Stunden. Interessant ist es auch, dass die toxischen Erscheinungen bei frei unter Glasglocken befindlichen Fröschen rascher und intensiver auftreten, als bei den auf Bretter gebundenen, doch lässt sich das durch den lebhafteren, nirgends gehemmten Kreislauf der ersteren erklären, der einer besseren Resorption ganz entschieden förderlich sein muss. Zum Schluss muss ich noch constatiren, dass alle Präparate eine ziemlich gleiche Giftigkeit hatten.

Versuche an Warmblütern.

Die überwiegende Mehrzahl dieser Versuche wurde von mir mit Anemonin gemacht, welches ich sehr rein aus Scherings Grüner Apotheke bezogen habe. Wie schon früher bemerkt, war es schwer mit dieser fast unlöslichen Substanz zu experimentiren, weshalb mir die Behauptung Clarus, „er hätte einem Thier 10 gr Anemonin in erwärmter wässeriger Lösung gegeben“, allerdings mindestens unerklärlich erscheint, doch gelang es mir, die pulverisirte Substanz in wässeriger Suspension vermittelst einer sehr grossen Pravatzschen Spritze, die 5 cc fasste, wenn auch in geringen Quan-

titäten, unter die Haut zu bringen. Ich sage — in geringen — weil die Kanüle sich sehr schnell verstopfte und es dann vollständig unmöglich war, etwas durchzubringen. Wenn ich nun diese Versuche beschreibe, so kann selbstredend von einer genauen Dosirung nicht nicht die Rede sein, sondern nur von einer approximativen. Mit dem Extract wurde nur ein Versuch gemacht, ebenso mit der Tinctur, doch unterschieden sich diese beiden Versuche in nichts von den Versuchen mit Anemonin, so dass ich mit Sicherheit die Wirkung der ersteren der Wirkung des letzteren zuschreiben konnte.

Versuch 1. Ein kleines weibliches Kaninchen, dessen normale Pulsfrequenz 264, Athemfrequenz 55 in der Minute beträgt. Um 1 Uhr 55 Min. wird circa $^1/_2$ gr Anemonin in Wasser suspendirt dem Thiere subcutan injicirt. Um 2 Uhr 30 Min. bietet es noch keine abnorme Erscheinungen. Es wird in einen Käfig gesetzt und um 5 Uhr 30 Min. wieder beobachtet. Das Thier sitzt in einer ganz eigenthümlichen Stellung am Boden, indem es sich auf die vorderen Extremitäten stützt, den Kopf zu Boden gesenkt hat und die hinteren Extremitäten halb flectirt von sich gestreckt hat. Die Herzfrequenz zeigt während 10 Min. beobachtet im Durchschnitt 160. Die Athemfrequenz ist auf 28 reducirt; die Athembewegungen sind oberflächlich, wenig ausgiebig: nach 3—4 oberflächlichen Inspirationen kommt eine tiefe, wobei das Thier das Maul aufsperrt, um nach Luft zu schnappen. Die Extremitäten sind lähmungsartig schwach; auf den Boden gesetzt macht das Thier wohl Bewegungen, kommt aber

nicht von der Stelle. Das Thier wird in den Käfig zurückgebracht und am andern Morgen todt gefunden. Sectionsbefund ist folgender:

Brusthöhle.

Herz: linker Ventrikel stark contrahirt und fasst blutleer; rechter nicht so stark contrahirt, mit Blut und Blutgerinnsel gefüllt. Die Muskulatur blass.

Lungen: lufthaltig, kolossal hyperämisch, an vielen Stellen kleine Extravasate. In der rechten Lunge starke Hypostasen.

Bauchhöhle.

Aufgetrieben, mit stinkenden Gasen gefüllt.

Magen: an der pars pylorica und cardiaca ist die Schleimhaut stark geschwellt und hyperämisch. Man sieht zahlreiche Ecchymosen und einzelne Suggillationen. Der Magen ist mit Chymus prall gefüllt. Die Arteriae coronariae ventriculi sind sehr stark injicirt.

Dünndarm: mit reiswasserähnlicher Flüssigkeit schwappend gefüllt, die Gefässe der Schleimhaut stark injicirt und dilatirt, an einzelnen Stellen sieht man Ecchymosen.

Dickdarm: mit breiigen Kothmassen prall gefüllt; die Querfalten stark geschwellt und die auf ihrer Höhe verlaufenden Gefässe stark injicirt.

Nieren: so stark hyperämisch, dass man die Corticalsubstanz kaum von der Medullarsubstanz unterscheiden kann. Die Kapseln leicht abziehbar.

Leber: sehr stark hyperämisch, die Gallenblase mit dünner grünlicher Galle gefüllt.

Milz: sehr stark hyperämisch.

Harnblase: leer; die Schleimhaut geschwellt und die Gefässe injicirt.

Häute des Rückenmarks: Die Dura und Pia mater des Gehirns stark hyperämisch.

Die Dura mater zwischen dem 1. Halswirbel und 4. Brustwirbel, ebenfalls zwischen dem 12. Brust- und letzten Lendenwirbel kolossal hyperämisch, an vielen Stellen sogar starke Hämorrhagien. Zwischen 4.—12. Brustwirbel ist sie ganz normal. Am stärksten ist die Hyperämie, wie Herr Professor Liebreich und ich beobachteten, der Austrittsstelle der vier unteren Halsnerven, deren vordere Wurzeln den plexus brachialis bilden und der fünf Kreuznerven, deren vordere Wurzeln den Plexus sacrococcygeus bilden, deren Theil wieder der Plexus ischiadicus ist. (Durch diesen Befund lässt sich die Lähmung der Extremitäten sehr leicht erklären.

Versuch 2. Einem mittelgrossen schwarzen Kaninchen werden um 12 Uhr 30 Min. 0,2 gr Anemonin in den Magen gebracht. Bis 3 Uhr verhält es sich ganz normal. Pulsfrequenz 268. Athemfrequenz 78. Es wird in den Stall zurückgebracht und bietet am nächsten Morgen um 10 Uhr folgende Erscheinungen. Das Thier sitzt in einer Ecke des Stalles zusammengekauert, den Kopf versteckt und zittert am ganzen Leibe. Aus der Ecke hervorgeholt und auf den Boden gesetzt zeigt es wie das vorige das deutliche Bild der Pulsatillavergiftung. Es nimmt genau dieselbe Stellung ein, wie das erste Versuchsthier: den Kopf auf den Boden gestützt, sich auf den getreckten Vorderfüssen haltend,

die hinteren Extremitäten halb flectirt von sich gestreckt. Die Ohrgefässe sind kolossal injicirt; die Pupille normal, reagirt aber weder auf directen, noch auf indirecten Lichtreiz. Das Thier kann sich kaum bewegen, auf starke Insulte macht es Versuche sich, die Extremitäten nach sich schleifend, fortzubewegen. Secretion der Nasen- und Mundschleimhaut vermehrt; wiederholte Defäcation. Die Herzaction ist auf 200 reducirt, die Athemfrequenz sogar erhöht, doch sind die Athembewegungen oberflächlich, nicht ausreichend. Das Thier hebt von Zeit zn Zeit den Kopf und schnappt nach Luft. Um 11 Uhr beobachtet, bietet es folgende Erscheinungen: Das Thier liegt auf dem Bauche, die vorderen Extremitäten nach rechts und links unter einem geraden Winkel zum Rumpf von sich getreckt; die hinteren Extremitäten noch in derselben Lage wie vorher. Ohrgefässe sehr stark injicirt. Kann sich sogar bei den gröbsten Insulten nicht fortbewegen. Pupille reagirt gar nicht auf Licht. Die Herzfrequenz ist auf 120 gesunken. Die Athembeschwerden haben sich noch verschlimmert: die Inspirationen sind noch oberflächlicher geworden — vollständiges Ringen nach Luft — ihre Zahl ist auf 38 gesunken. Um 12 Uhr liegt das Thier auf der Seite. Dyspnoë, Klonische Krämpfe. Herzstoss kaum fühlbar, die Zahl der Herzschläge auf 80 reducirt. Das Thier hat die Extremitäten weit von sich gestreckt. Um 12 Uhr 50 Min. geht das Thier an Dyspnoë und durch dieselbe bedingte mangelhafte Herzaction zu Grunde. Der Sectionsbefund liefert Resultate, ähnlich den beim vorigen Versuche erzielten, doch waren die Hyperämien,

wenn auch deutlich erkennbar, nicht so stark ausgesprochen wie dort, ausgenommen der Hyperämie der Lungen, die ebenso hochgradig war. Das Herz verhielt sich auch genau ebenso wie beim ersten Versuche.

Nach diesen beiden so erfolgreichen Versuchen beschloss ich wiederum eine gleichzeitige Versuchsreihe anzustellen. Dazu wurden von mir 5 Kaninchen gewählt und jedem eine genau abgewogene Menge Anemonin nach oben angegebener Methode in den Magen gebracht.

Kaninchen No. 1. Ein ungewöhnlich grosses schwarzes Kaninchen, dessen normale Herzfrequenz 268, dessen Athemfrequenz 85 ist, bekommt um 10 Uhr 30 Min. 2 Gramm Anemonin. Am andern Morgen beobachtet, bietet es folgendes Bild: 9 Uhr 30 Min. Herzfrequenz 156, Athemfrequenz unverändert. Das Thier zittert am ganzen Leibe, die vorderen Extremitäten vollständig paretisch, die hinteren noch dann und wann Bewegungen ausführend. Dyspnoë: das Thier ringt förmlich nach Luft, das Maul weit aufmachend; nach einigen rasch auf einander folgenden oberflächlichen Athemzügen tritt eine vollständige Aufhebung der Athmung auf, die 10—20 Secunden dauert. Um 10 Uhr 30 Min. sind die hinteren Extremitäten auch paretisch; das Thier liegt auf dem Bauche, den Kopf in den Nacken zurückgezogen. Die Ohrgefässe sind stark injicirt. Das Thier entleert zweimal breiige stinkende Kothmassen. (Auch in dem Käfig, in dem das Thier die Nacht zugebracht hatte, sind solche Entleerungen gefunden worden.) Die Dyspnoë ist vermehrt.

Die Haut ist kühl. Um 10 Uhr 40 Min. Das Thier liegt auf der Seite, den Kopf in den Nacken zurückgezogen; der Herzstoss ist nicht mehr fühlbar. Schliesslich geht es unter klonischen Krämpfen zu Grunde. Der Sectionsbefund giebt folgende Resultate:

Brusthöhle: das Herz welk und blass; der linke Ventrikel contrahirt; der rechte mit Blutgerinnsel prall angefüllt.

Lungen lufthaltig, kolossal hyperämisch, sehen vollständig roth aus.

Bauchhöhle mit stinkenden Gasen gefüllt. Die Schleimhaut des Magens an der grossen Curvatur und an der pars pilorica geschwellt und rosenroth. Im Dünndarm grosse Mengen einer weisslichen Flüssigkeit; die Gefässe stark injicirt; an mehreren Stellen Ecchymosen. Dickdarm: die Falten geschwellt, die Gefässe auf ihrer Höhe injicirt, der Darm selbst mit höchst übel riechenden halbflüssigen Kothmassen gefüllt. Nieren, Leber und Milz kolossal hyperämisch. Harnblase mit Urin gefüllt (ca. 40 ccm), ihre Schleimhaut im Zustande des Katarrhs. Die Häute des Gehirns und des Rückenmarks stark hyperämisch, (bei den letzteren ist die Mitte wieder normal) die Substanz selbst normal.

Kaninchen No. 2. Mittelgrosses graues Kaninchen bekommt 1 gr Anemonin um 10 Uhr 35 Min. Im Laufe des Tages zeigt es nur eine grosse Mattigkeit, um 4 Uhr 50 Min. mehrere halbflüssige Kothentleerungen, die Herzfrequenz ist unverändert, ebenso auch die Athemfrequenz, letztere sogar ein wenig vermehrt. Am

andern Morgen von 10—12 Uhr beobachtet, zeigt es folgende Erscheinungen. Das Thier liegt auf dem Bauche, die Vorderextremitäten geradwinklig von sich gestreckt, als hätte es Fracturen in den heiden Schultergelenken, die hinteren Extremitäten halbflectirt von sich gestreckt, nach 40 Minuten werden auch diese gelähmt und ganz ausgestreckt. Der Kopf ist in den Nacken gezogen und das Thier bietet alle Symptome einer Dyspnoë: die Athembewegungen werden immer oberflächlicher und weniger ausgiebig; ihre Zahl ist auf 48 gesunken. Sämmtliche Athemhülfsmuskeln werden angestrengt, das Maul geöffnet. Um 11 Uhr fällt das Thier auf die Seite, macht einige vergebliche Versuche sich aufzurichten, fällt aber immer wieder auf die Seite zurück. Eine mässige Salivation ist eingetreten. Die Herzaction ist auf 80 Schläge in der Minute reducirt. So liegt nun das Thier da mit in den Nacken gezogenem Kopfe, die Pupille reagiert weder auf directen noch auf indirecten Reiz, doch ist ihre Grösse unverändert. Die Haut ist kühl, ihre Sensibilität vollständig erhalten. Das Thier geht unter klonischen Krämpfen zu Grunde. Der Sectionsbefund ist genau derselbe wie beim Kaninchen No. 1.

Kaninchen No. 3. Mittelgrosses schwarses Kaninchen bekommt 0,5 gr Anemonin um 10 Uhr 40 Min.

Kaninchen No. 4. Mittelgrosses weisses Kaninchen bekommt 0,3 gr Anemonin um 10 Uhr 45 Min.

Kaninchen No. 5. Kleines weisses Kaninchen bekommt um 10 Uhr 50 Min. 0,1 gr Anemonin.

Alle drei Thiere werden in gesonderte Käfige zu-

rückgesetzt und um 4 Uhr wieder beobachtet. Die Kaninchen No. 4 und 5 sind ganz normal. Dagegen zeigt das Kaninchen No. 3 deutliche Zeichen der Pulsatillavergiftung. Es sitzt in der schon mehrmals beschriebenen charakteristischen Stellung und zittert am ganzen Leibe. Die Respiration ist erschwert, doch die Athemfrequenz sogar auf 150 erhöht, die Herzfrequenz auf 200 von 264 gesunken. Die Thiere werden in den Käfig zurückgebracht und am nächsten Morgen um 10 Uhr wieder beobachtet. Das Kaninchen No. 3 liegt todt da, der in den Nacken gezogene Kopf und die gestreckten Extremitäten zeigen, dass es unter denselben Erscheinungen, wie die vorigen zu Grunde gegangen ist. Der Sectionsbefund stimmt mit dem schon gewonnenen überein, doch sind die Hyperämien des Tractus intestinalis und seiner Drüsen nicht so hochgradig, wie die nach grösseren Dosen beobachteten. Die Kaninchen No. 4 und 5 bieten nun auch deutliche Vergiftungserscheinungen; sie liegen auf dem Bauche, die vorderen Extremitäten gelähmt, die hinteren noch bewegungsfähig; es ist eine Dispnoë bemerklich, die Athemfrequenz ist auf 200 erhöht, die Herzfrequenz unverändert. Um 12 Uhr wieder beobachtet, zeigen sie eine Abnahme der Herzfrequenz auf 90 bei No. 4 und auf 110 bei No. 5 in der Minute. Die Agonie hat begonnen: die Thiere liegen auf der Seite, die Extremitäten von sich gestreckt und gehen an mangelhafter Athmung zu Grunde, doch ohne Krämpfe. Der Tod erfolgt beim Kaninchen No. 4 um 4 Uhr 30 Min. Nachmittags; des Kaninchen No. 5 Abends, die genaue Zeit kann ich nicht angeben.

Der Sectionsbefund zeigt eine kaum bemerkbare Hyperämie des Tractus intestinalis und der dazu gehörigen Drüsen, doch bieten das Herz, die Lungen und die Häute des Gehirns und des Rückenmarks dieselben schon früher beschriebenen Erscheinungen.

Da ich schon nach einer Dosis von 0,1 gr Anemonin bei einem kleinen Kaninchen toxische Erscheinungen auftreten sah, wollte ich die Minimaldosis feststellen, zu welchem Zwecke ich einem kleinen Kaninchen 0,05 gr Anemonin gab, und einem sehr grossen und wilden 0,1 gr. Das erstere zeigte absolut keine Abnormität, so dass ich diese Dosis als wirkungslos annehmen musste. Was das zweite Versuchsthier anbelangt, so fand ich es am andern Tage allerdings schwach und energielos, es zitterte auch und konnte sich nicht mit der gewöhnlichen Leichtigkeit fortbewegen, doch verschwanden diese Symptome im Laufe des Tages und als es am nächsten Morgen wieder zur Beobachtung kam, war es ganz munter und frass mit Appetit. Darauf wurde ihm noch 0,1 gr Anemonin gegeben, doch auch diese Dosis hatte nur eine ebenfalls vorübergehende Wirkung. Erst nachdem ihm nochmals 0,1 gr gegeben wurde, das Thier also im Ganzen 0,3 gr bekommen hatte, zeigte es deutliche toxische Erscheinungen und ging im Laufe von 24 Stunden, wie die übrigen Thiere zu Grunde. Durch diese Versuche dürfte wohl festgestellt sein, dass eine letale Dosis für ein kleines Kaninchen gleich 0,1, für ein mittelgrosses 0,2 und für ein grosses 0,3 gr sein muss. Nun wollte ich noch eins constatiren: nach grossen Dosen von 2 und

1 gr sah ich deutliche Reizerscheinungen auf den Darmkanal — wiederholte halbflüssige, stinkende Entleerungen. Um dieses nochmals zu constatiren, gab ich einem grossen schwarzen Kaninchen 2 gr Anemonin.

Versuch 10. Die 2 gr Anemonin werden dem Versuchsthier um 2 Uhr 30 Min. Nachmittags gegeben und das Thier darauf hin in den Käfig zurückgesetzt. Am andern Morgen um 10 Uhr fand ich das Thier todt auf der Seite liegend, im Käfig eine grosse Quantität der oben beschriebenen Kothentleerungen, auch den Dickdarm mit denselben gefüllt. Der Sectionsbefund war genau dem des Kaninchens No. 1 gleich.

Um zu sehen, ob die bei den Kaltblütern angewandten Präparate auch auf Warmblüter giftig wirken, machte ich 2 Versuche, einen mit dem Extractum Pulsatille, einen mit der Tinctura Pulsatille, aus der der Alkohol durch Destillation vertrieben war.

Versuch 11. Einem grossen, weissen Kaninchen, dessen Herzfrequenz gleich 268 und dessen Athemfrequenz gleich 78 ist, werden 3 grosse Pravatz'sche Spritzen, von denen jede 5 ccm fasst, des Extractum Pulsatillae subcutan injicirt. Die Injection geschieht um 1 Uhr Nachmittags. Das Thier wird in seinen Stall zurückgesetzt und am nächsten Morgen um 10 Uhr beobachtet. Es bietet das charakteristische und deutlichste Bild der Pulsatillavergiftung. Um ca. 4 Uhr Nachmittags geht es unter denselben Erscheinungen zu Grunde, wie die mit Anemonin vergifteten Thiere. Der Sectionsbefund ist auch vollständig derselbe.

Versuch 12. Einem mittelgrossen schwarzen Ka-

ninchen werden um 12 Uhr 30 Min. 3 Spritzen der Tinctura Pulsatillae subcutan injicirt. Es wird am andern Morgen todt mit in den Nacken zurückgezogenem Kopfe und gestreckten Extremitäten gefunden. Sectionsbefund mit den vorhergehenden in allen Punkten übereinstimmend. Mit diesem Versuche schliesse ich den experimentellen Theil meiner Arbeit und gehe nun daran, das gesammelte Material zu ordnen und daraus meine Schlüsse zu ziehen.

Resumé.

Durch die 32 Versuche an Kalt- und Warmblütern glaube ich nun bestimmt dargethan zu haben, dass im Kraut der Pulsatilla nigricans ein toxisch wirkender Stoff vorhanden ist, der, in gewissen Dosen angewandt, auf den thierischen Organismus letal wirkt und dass dier Stoff das von Heyer entdeckte Anemonin ist. Jetzt hätte ich nun noch auf drei Fragen zu antworten: 1) wie wirkt das Anemonin? 2) wodurch kommen diese Wirkungen zu Stande? und 3) wie verhalten sich die von mir erzielten Resultate zu denen der anderen Forscher?

Das Anemonin ist für die Warmblüter kein rasch tödtendes Gift, wir sehen sogar nach grossen Dosen, wie 2 gr, die Wirkung erst im Laufe des Tages eintreten, den Tod nach 24 Stunden und mehr, z. B. beim Kaninchen No. 5 erst nach 36 Stunden. Der Verlauf ist kein stürmischer; die Vergiftungserscheinungen nehmen allmählig zu und beginnen erst mehrere

Stunden nach der Vergiftung; in der Zwischenzeit ist das Thier vollständig normal. Doch ist das Krankheitsbild sehr typisch und klar und weist immer dieselben Erscheinungen auf. Im Anfangsstadium finden wir das Thier gewöhnlich in einer Ecke sitzen, den Kopf in der Ecke versteckt und am ganzen Leibe zitternd. Es ist träge und energielos; auf Insulte bewegt es sich allerdings von der Stelle, doch ist die Form der Bewegung von der normalen verschieden; es schleppt die hinteren Extremitäten nach, ohne sie vom Boden aufzuheben. Die Herzfrequenz ist in diesem Stadium unverändert, die Athemfrequenz gewöhnlich erhöht, doch sind die einzelnen Athemzüge oberflächlicher und weniger ausgiebig, als in der Norm. Die Pupille ist normal; es besteht gewöhnlich eine mässige Salivation. In der Lage des am Boden sitzenden Thieres sieht man nichts Abnormes; es sitzt wie alle normalen Kaninchen. Dieses Anfangsstadium ist von verschiedener Zeitdauer; bei kleineren Dosen währt es länger, bei grösseren kürzer, gewöhnlich zwischen 1—3 Stunden. Dann sehen wir eine plötzliche Veränderung der Lage des sitzenden Kaninchens eintreten — Anfang des zweiten Stadiums. Diese Lage ist so charakteristisch, dass ich sie als Pulsatillalage bezeichne; jedenfalls ist sie mir bei keinem andern Gift aufgefallen, was auch von einem so gewiegten Forscher, wie Professor Liebreich, bestätigt wurde. Das Thier hat nämlich den Kopf auf den Boden gestützt, verlegt den Schwerpunkt des Körpers auf die nach vorn gestreckten vorderen Extremitäten, während

die hinteren halb flectirt nach hinten gestreckt sind. Bei sehr grossen Dosen ist der Kopf hierbei nicht auf den Boden gestützt, sondern in den Nacken gezogen, sonst aber ist die Stellung ganz genau dieselbe und ist von mir in allen Fällen der Pulsatillavergiftung beobachtet worden. In das zweite Stadium fallen auch die Anfänge der Dyspnoë; nach einer Reihe von oberflächlichen Athemzügen folgt ein tiefer, langdauernder, während dessen das Thier sich offenbar bemüht, den Mangel an Luft zu compensiren; es hebt den Kopf, strengt alle Athemhülfsmuskeln an und öffnet mehrere Mal das Maul. Die Pupille ist normal gross, reagirt aber weder auf directen noch auf indirecten Lichtreiz. Die mässige Salivation besteht fort. Die Herzfrequenz ist verringert. Dieses Stadium dauert gewöhnlich 3 bis 4 Stunden, dann folgt als Anfang des dritten Stadiums eine Parese der vorderen Extremitäten, welche geradwinklich vom Rumpf abstehen, so dass das Thier auf dem Bauche liegt. Die Erscheinungen der Dyspnoë mehren sich; es kommen Intervalle in der Athmung vor, wobei das Thier jämmerlich nach Luft schnappt. Die Herzfrequenz ist noch mehr verringert. Die Haut fängt an kühl zu werden. Die Salivation besteht fort; in dieses Stadium gehören die halbflüssigen Stühle bei grossen Dosen. Dieses Stadium dauert je nach der Grösse der Dosis, wie das erste verschieden lang. Das Thier legt sich nun auf die Seite: die Dyspnoë ist kolossal gesteigert, Athmungsfrequenz verringert, die athmungsfreien Intervalle werden immer länger, die Herzfrequenz ist mehr als um die Hälfte verringert

der Herzstoss kaum fühlbar und hörbar, die hinteren Extremitäten auch paretisch und gestreckt. Die Agonie beginnt; bei grossen Dosen entstehen klonische Krämpfe und das Thier geht an Athemnoth zu Grunde. Dieses ist das Bild der Pulsatillavergiftung. Da die nach Pulsatillapräparaten erzielten Resultate mit denen nach Anemonin erzielten vollständig identisch sind, können wir wohl ihre Giftigkeit dem Anemonin zuschreiben. Wir sehen also erst eine Schwäche und Zittern des Körpers, das auf centralen Ursachen beruhen muss, dann eine immer heftiger werdende Dyspnoë, die auf eine allmählige Lähmung des in der Medulla oblongata befindlichen Athemcentrums hinweist und eine mangelhafte wohl durch die Dyspnoë bedingte Herzaction, ferner eine von vorn nach hinten schreitende Lähmung der Extremitäten, welche durch die Hyperämie der Rückenmarkshäute erklärlich ist und Reizerscheinungen auf dem Darm (bei grossen Dosen) verbunden mit Hyperämie sämmtlicher Eingeweide. — Wenn wir also fragen: wodurch kommen die Wirkungen der Pulsatilla zu Stande? können wir antworten: Die beobachteten Erscheinungen sind auf ein Ergriffensein der Centralorgane, des Grosshirns, der Medulla oblongata und des Rückenmarks zurückzuführen. Ein Beleg dafür ist die bei der Section gefundene kolossale Hyperämie der Hirn- und Rückenmarkshäute, welche bei letzteren besonders stark um die die oberen und unteren Extremitäten versorgenden Nerven ist, während die Mitte des Rückenmarks frei davon ist, wodurch dann auch die Parese der oberen und unteren Extremitäten sehr

leicht erklärbar wird. Die Hyperämie sämmtlicher Eingeweide und Abnahme der Temperatur ist durch Lähmung des vasomotorischen Centrums und durch die immer fortschreitende Dyspnoë erklärlich. Die Pulsatilla resp. ihr wirksamer Bestandtheil — das Anemonin — ist ein Nervinum, welches das Grosshirn, ebenso auch die Medulla oblongata und das Rückenmark afficirt, dabei aber auch (in grossen Dosen) auf den Intestinalkanal wirkt, wofür die Schwellung und Hyperämie der Schleimhaut an mehreren Stellen desselben Beweis liefern. Ich will gern zugeben, dass die oben gegebenen Erklärungen lange noch nicht vollständig sind, doch, wie schon gesagt, behalte ich mir vor, diese Frage vollständig zu eruiren. Für dieses Mal sollen die erzielten Resultate genügen. Diese Resultate sind allerdings von den durch andere Forscher erzielten gänzlich verschieden und dürften wohl der Menge der gemachten Versuche nach, wie auch der Sorgfältigkeit ihrer Ausführung nach, Anspruch auf Richtigkeit erheben; ein Irrthum ist hier nicht möglich. Abgesehen von den Resultaten Schroff's, der überhaupt nach Anemonin keine Wirkung gesehen haben will, kann ich auch nicht umhin, meine Verwunderung über die von Clarus angestellten Versuche auszusprechen. Schon was die Ausführung dieser Versuche anbelangt, erregen sie eine gerechte Verwunderung in mir. Clarus spricht immer von wässerigen Anemoninlösungen, mit denen er experimentirt haben will, und doch giebt er zu, dass Anemonin nur in siedendem Wasser löslich ist. Hat er denn mit sieden-

den Flüssigkeiten experimentirt? Das muss wohl der Fall gewesen sein, da, wenn die Temperatur des Wassers auch wenig sinkt, das Anemonin sich a tempo vollständig ausscheidet. Er selbst spricht aber nur von erwärmten Lösungen. Das aber ist wieder eine pure Unmöglichkeit, da in „erwärmtem“ Wasser sich auch kein Atom Anemonin löst. Abgesehen davon unterscheiden sich die von uns gewonnenen Resultate gänzlich. Clarus differenzirt streng das Anemonin von den anderen Pulsatillapräparaten, wie Extract, Decoct und Tinctur. Das Anemonin soll nach ihm ganz anders wirken, als das Extract z. B. Er unterscheidet nämlich in dem Pulsatillakraut zwei wirksame Bestandtheile: das „narcotische“ Princip, das Anemonin und das „flüchtig scharfe“ Prinzip, die Anemonsäure. Im Magendarmkanal, in der Leber, Milz, Nieren und Harnblase will er nach Anemonin gar keine Erscheinungen gesehen haben, ebensowenig Hyperämie der Lungen; bei Anemonsäure im Darmkanal Entzündung, in allen oben benannten Organen Hyperämie. Die Unrichtigkeit dieser Behauptung glaube ich durch die Sectionsbefunde an 12 Versuchsthieren bewiesen zu haben. Clarus hat im Ganzen 4 Versuche an Kaninchen gemacht. Nach meinen Versuchen wirken Anemonin und die Extracte, Decocte u. s. w. vollständig gleich, deshalb ist diese Eintheilung der wirksamen Bestandtheile des Anemonins eine unbedingt falsche. Nach grossen Gaben Anemonin erfolgen Reizerscheinungen des Darms, halbflüssige Kothentleerungen, im Tode Hyperämie der Schleimhaut und zahlreiche Ecchy-

mosen. Die Hyperämie sämmtlicher Eingeweide, namentlich der Lungen ist auch bei geringen Dosen deutlich und wächst mit der Dosis. Ferner behauptet Clarus, dass zuerst eine Lähmung der hinteren und erst später eine Lähmung der vorderen zur Beobachtung komme. Auch diese Angabe ist nach meinen Versuchen falsch. Eine Wirkung auf die Grösse der Pupille konnte ich trotz der sorgfältigsten Untersuchung auch nicht constatiren, obgleich ausser Clarus noch ein dritter Forscher Eichmann, der mit einer Lösung des Anemonins in „fettem Oel" experimentirt hat, sie beobachtet haben will, auch eine Vermehrung der Thränensecretion, die von diesen beiden behauptet wird, konnte ich nicht entdecken. Was die sonstigen von Eichmann erzielten Resultate anbelangt, so sind sie so einseitig, dass sie nicht mal den Namen physiologische Versuche tragen dürfen, weshalb ich sie auch mit Schweigen übergehe. Indem ich nun diese Arbeit der Oeffentlichkeit übergebe, rufe ich das von mir schon an zwei Stellen gesagte ins Gedächtniss zurück: ich gebe gern zu, dass die Frage durch meine Versuche noch nicht vollständig eruirt ist, behalte mir das aber für die nächste Zeit vor.

Thesen.

I.

Jedem Arzte ist das antiseptische Verfahren zur Pflicht zu machen.

II.

Die Schweisssecretion beruht auf centralen Ursachen.

III.

Die Chloroformirung bei schweren Geburten ist dringend anzuempfehlen.

Verfasser, Michael Broniewski, ist am 11. October 1858 in Petersburg geboren. Seine Schulbildung erhielt er im elterlichen Hause, worauf er in einem Alter von 17 Jahren das Abiturium am 6. klassischen Gymnasium zu St. Petersburg als Externer cum laude absolvirte. Im August des Jahres 1876 wurde er in die Zahl der Studirenden der dortigen Akademie der Medicin und Chirurgie aufgenommen, doch verliess er diese Anstalt schon im August nächsten Jahres um nach Dorpat zu gehen. An dortiger Universität absolvirte er im Frühjahr 1878 das Examen philosophicum, worauf er noch 3 Semester dem Besuch der Kliniken oblag. Da beschloss er nach Deutschland zu gehen; zu seinem ersten Aufenthaltsorte wählte er Jena, wo er 2 Semester studirte. Im März dieses Jahres kam er nach Berlin, wo er im Juni das Examen rigorosum absolvirte.